



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6 6 1 0 3 2 4

Klasse 124 hc 5 b 6 a 0 + b 3 d 0
+ 2 + (30 h 32 b 2).

Int. Cl. C 07 d (A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 22 juli 1966,
15 uur 15 min.

Datum van ter inzagelegging: 24 januari 1967.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung,
Biberach an der Riss, Bondsrepubliek Duitsland

Gemachtigde: Octrooibureau Vriesendorp & Gaade (Ir. C. M. R. Davidson c.s.)
Dr. Kuyperstraat 6, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: 23 juli 1965 Bondsrepubliek Duitsland
T 29 055 IVd/12p

Korte aanduiding: "Werkwijze ter bereiding van nieuwe
4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- $\left[\begin{smallmatrix} 5.4.-c \end{smallmatrix} \right]$ pyridinen"

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van nieuwe 4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- $\left[\begin{smallmatrix} 5.4.-c \end{smallmatrix} \right]$ pyridinen van de algemene formule I van de zouten daarvan met fysiologisch verenigbare anorganische en organische zuren. In formule I is R_1 een waterstof-
5 atoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 8 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen, een aralkylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acyl-
10 rest van een alifatisch of aromatisch carbon- of sulfonzuur, een carbamoyl- of een amidinorest, R_2 een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest of tezamen met het stikstofatoom en R_1 een heterocyclische ring, die eventueel door

6 6 1 0 3 2 4

een verder heteroatoom is onderbroken en/of door een hydroxylgroep, een lager alkyl- of fenylgroep kan zijn gesubstitueerd, R_3 een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 8 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen of een aralkylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acylrest van een alifatisch of aromatisch carbon- of sulfonzuur, een carbamoyl-, thiocarbamoyl- of amidinorest.

De bij de definitie van de resten R_1 - R_3 genoemde alkylresten kunnen eventueel zijn gesubstitueerd door een hydroxyl-, alkoxy- of cycloalkylgroep, een carboxyl-, carbalkoxy- of aminocarbonylrest.

Die hierboven bij R_1 - R_3 genoemde aromatische ringen kunnen eventueel gesubstitueerd zijn door halogeenatomen, hydroxyl-, alkyl-, alkoxy-, alkyl- thio-, alkylsulfonyl-, alkyleendioxy-, amino-, alkyl-amino-, acylamino- of aminosulfonylgroepen.

R_4 en R_5 , die al of niet hetzelfde kunnen zijn, stellen waterstofatomen, lager alkyl-, aryl- of aralkylresten en A is een koolstofstikstofbinding of een tweewaardige alifatische koolwaterstofrest met 1 - 3 koolstofatomen.

Volgens de werkwijze van de uitvinding bereidt men de nieuwe verbindingen door omzetting van een halogeenwaterstofzuur zout van een 3-broompiperidon-(4) van de formule II, waarin de resten R_3 - R_5 de hierboven aangegeven betekenis hebben met een gesubstitueerd thioureum of een gesubstitueerd thioamide van de formule III, waarin R_1 , R_2 en A de hierboven aangegeven betekenis hebben.

De omzetting vindt met voordeel plaats in een oplosmiddel bij temperaturen tussen kamertemperatuur en het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel, eventueel bij aanwezigheid van een zuurbindend middel. Als oplosmiddel kan men water, alifatische alkoholen of mengsels van alifatische alkoholen en water of aromatische koolwaterstoffen gebruiken, als zuurbindende middelen anorganische basen, zoals natrium- of kaliumcarbonaat of tertiaire organische basen, zoals triethylamine of pyridine; de laatste kunnen, in overmaat gebruikt, tegelijkertijd als oplosmiddel dienen. De omzetting kan echter ook in afwezigheid van een oplosmiddel door samensmelten worden uitgevoerd.

De volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen verbindingen kunnen eventueel volgens gebruikelijke methoden worden omgezet in hun zuuradditiesenten met een fysiologisch veronigbaar anorganisch of organisch zuur. Als zuren kunnen bijvoorbeeld zoutzuur, broomwaterstof-
 5 zuur, zwavelzuur, fosforzuur, barnsteenzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, adipinezuur, maleinezuur of fumarzuur worden gebruikt.

Wanneer verbindingen van de formule I worden verkregen, waarin R_2 een acylrest, een alifatisch of aromatisch carbonzuur voorstelt en R_1 geen acylrest van een alifatisch of aromatisch carbonzuur is,
 10 kunnen deze eventueel later door verzeeping op bekende wijze in verbindingen worden omgezet, waarin R_2 een waterstofatoom voorstelt. Aan de andere kant kunnen verbindingen, waarin R_2 een waterstofatoom voorstelt eventueel later op gebruikelijke wijze worden omgezet in verbindingen, waarin R_2 een van de andere hierboven genoemde betekenissen bezit, met uitzondering van een alkylrest.

De als uitgangsstoffen gebruikte brompiperidonen van de formule II zijn ten dele uit de literatuur bekend en kunnen ten delen volgens bekende methoden worden bereid, vergl. bijv. Chem. Abstr. 58, 12.544 b of Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 5/4, 171 (1960),
 20 bijvoorbeeld door bromering van de gesubstitueerde piperiden-(4)-hydrobromiden in ijsazijn met broom. De aldus verkregen verbindingen van de formule II behoeven niet te worden afgescheiden, doch het ruwe reactiemengsel kan onmiddellijk met een verbinding van de formule III worden omgezet. De toegepaste thiourea of, thioamiden van de formule
 25 III zijn hetzij uit de literatuur bekend, hetzij kunnen op gebruikelijke wijze worden bereid (Houben Weyl, Methoden der organische Chemie, Band 2, 762 - 768, 884 - 897 (1955)).

De volgens de werkwijze van de uitvinding verkregen nieuwe verbindingen en de zouten daarvan bezitten waardevolle therapeutische
 30 eigenschappen, zij werken in het bijzonder analgetisch, antihoeest, kalmend, antipyretisch en antiflogistisch.

De uitvinding wordt nader toegelicht door de volgende voorbeelden.

VOORBEELD I

2-Amino-5-allyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo [5,4-c]pyridine

29,2 g (0,1 mol) 1-allyl-3-broom-piperiden-4-hydrobromide

(smeltpunt 100°) wordt met 7,6 g (0,1 mol) thioureum in 50 ml water $2\frac{1}{2}$ uur op 60°C verwarmd, waarbij zich in de reactieoplossing een pH 1 - 2 instelt. De gekoelde zure reactieoplossing wordt driemaal met 50 ml chloroform geschud, waarbij nevenprodukten van de reactie worden afgescheiden. De waterige fase wordt met 35 %'s natronloog sterk alkalis

Berekend: C 55,4 % H 6,72 %
 Gevonden: C 55,5 % H 6,79 %

VOORBEELD II

2-p-broombenzeensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
 [5.4-c]pyridinehydrochloride

Aan een oplossing van 5,9 g (0,02 mol) p-broombenzeensulfonylthioureum (smeltpunt $183 - 184^{\circ}\text{C}$), bereid door omzetting van p-broombenzeensulfonzuurchloride met dinatriumcyanamide in oplossing in water in p-broombenzeensulfonylcyanamide-natrium gevolgd door additie van zwavelwaterstof met behulp van een met zwaveldioxyde verzadigde oplossing van natriumthiosulfaat) in pyridine wordt 5,74 g (0,02 mol) 1-ethyl-3-broompiperidon-4-hydrobromide in gedeelten toegevoegd en het reactiemengsel wordt vervolgens 15 minuten op het kokende waterbad verwarmd; daarna wordt het pyridine in vacuum afgedestilleerd.

Het daarbij ontstane olieachtige droge residu wordt met 20 ml ethanol fijngewreven, waarbij het reactieprodukt als hydrobromide uitkristalliseert. Uit het ruwe produkt wordt met behulp van natronloog de base vrijgemaakt, die met zoutzuur in het hydrochloride ervan kan worden omgezet, dat vervolgens uit een mengsel van methanol/water in de verhouding 1 : 5 wordt herkristalliseerd. Opbrengst 4,2 g, overeenkomend met 48 % van de theorie. Smeltpunt 250°C (ontleding).

Berekend: C 38,3 % H 3,90 %
 Gevonden: C 37,8 % H 4,07 %

VOORBEELD III

2-p-Tolueensulfonamido-5-amyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]-
 pyridinehydrochloride

10 g (0,03 mol) 1-aryl-3-broompiperiden-4-hydrobromide (smeltpunt 100 - 103°C) wordt in 30 ml pyridine opgelost en in gedeelten gemengd met 6,9 g (0,03 mol) p-toluënsulfonylthioureum. Het reactiemengsel wordt vervolgens 15 minuten op het waterbad verwarmd. Het reactiemengsel wordt met 30 ml ethanol en 100 ml water gemengd en met sterk zoutzuur aangezuurd. Het neergeslagen ruwe reactieproduct wordt na afzuigen met behulp van actieve kool uit methanol herkristalliseerd. Opbrengst 6,5 g overeenkomend met 51 % van de Theorie
Smeltpunt = 238°C (ontl.)

Berekend: C 51,6 % H 6,29 %
Gevonden: C 51,5 % H 6,31 %

Volgens dezelfde methode worden de hieronder genoemde verbindingen bereid uit 3-broompiperiden-(4)-hydrobromide of de op de plaats 1 gesubstitueerde derivaten daarvan en de overeenkomstige verbinding van de formule III; eenvoudigheidshalve werd in de onderstaande voorbeelden het broompiperiden steeds met A aangegeven, terwijl de eventueel aanwezige substituent zich op de plaats 1 bevindt:

VOORBEELD IV

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 269 - 270°C $C_6H_9N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 31,6 % H 4,64 %

Gevonden: C 31,9 % H 4,79 %

(Uit 1-benzoyl-A en thioureum en daaropvolgende verzeping van het gevormde 2-amino-5-benzoyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridine met 10 %'s zoutzuur).

VOORBEELD V

2-Amino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 171 - 173°C $C_7H_{11}N_3S$

Berekend: C 49,3 % H 6,55 %

Gevonden: C 49,4 % H 6,51 %

(uit 1-Methyl-A en Thioureum)

VOORBEELD VI

2-Amino-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 102 - 106°C $C_8H_{13}N_3S$

Berekend: C 52,5 % H 7,15 %

Gevonden: C 52,2 % H 7,15 %

(uit 1-ethyl-A en Thioureum)

VOORBEELD VII

5 2-Amino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 74 - 76°C

$C_9H_{15}N_3S$

Berekend: C 54,9 % H 7,68 %

Gevonden: C 54,6 % H 7,74 %

(uit 1-Propyl-A en Thioureum)

10 Dihydrochloride: smeltpunt 235 - 236°C

$C_9H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 40,0 % H 6,36 %

Gevonden: C 40,0 % H 6,59 %

VOORBEELD VIII

2-Amino-5-isopropyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

15 Smeltpunt 104 - 105°C

$C_9H_{15}N_3S$

Berekend: C 54,9 % H 7,68 %

Gevonden: C 55,1 % H 8,09 %

(uit 1-Isopropyl-A en Thioureum)

VOORBEELD IX

20 2-Amino-5-butyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 80°C

$C_{10}H_{17}N_3S$

Berekend: C 56,9 % H 8,13 %

Gevonden: C 56,8 % H 8,10 %

(uit 1-Butyl-A en Thioureum)

25 VOORBEELD X

2-Amino-5-isobutyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 104 - 106°C

$C_{10}H_{17}N_3S$

Berekend: C 56,9 % H 8,13 %

Gevonden: C 57,1 % H 8,36 %

30 (uit 1-Isobutyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XI

2-Amino-5-amyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 76 - 80°C

$C_{11}H_{19}N_3S$

Berekend: C 58,7 % H 8,50 %

Gevonden: C 59,0 % H 8,47 %

(uit 1-Amyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XII

5 2-Amino-5-cyclohexyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 177°C

$C_{12}H_{17}N_3S$

Berekend: C 60,3 % H 8,08 %

Gevonden: C 60,4 % H 7,96 %

(uit 1-Cyclohexyl-A en Thioureum)

10 VOORBEELD XIII

2-Amino-5-benzyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihy-

drochloride

Smeltpunt 220°C

$C_{13}H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 49,1 % H 5,38 %

15 Gevonden: C 49,3 % H 5,65 %

VOORBEELD XIV

2-Amino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 180°C

$C_{14}H_{17}N_3S$

Berekend: C 64,9 % H 6,62 %

20 Gevonden: C 64,7 % H 6,58 %

(uit 1-fenethyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XV

2-Amino-5-benzoyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 225 - 227°C

$C_{14}H_{15}N_3S$

25 Berekend: C 60,3 % H 5,05 %

Gevonden: C 60,0 % H 5,13 %

(uit 1-Benzoyl-A en Thioureum)

VOORBEELD XVI

2-Amino-4.5.6-trimethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.3-c]-

30 pyridine

Smeltpunt 184 - 185°C

$C_9H_{15}N_3S$

Berekend: C 54,7 % H 7,65 %

Gevonden: C 54,8 % H 7,66 %

(uit 1.2.6-Trimethyl-3-broompiperidon-(4)-hydrobromide en Thioureum)

VOORBEELD XVII

2-Amino-5-methyl-4.6-difenyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride

5

Smeltpunt 219 - 220°C

$C_{19}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 57,9 % H 5,36 %

Gevonden: C 57,8 % H 5,48 %

(uit 1-Methyl-2.6-difenyl-3-broom-piperidon-(4)-hydrobromide en Thioureum)

10

VOORBEELD XVIII

2-Methylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 137 - 139°C

$C_8H_{13}N_3S$

Berekend: C 52,5 % H 7,15 %

Gevonden: C 52,6 % H 7,38 %

15

(uit 1-Methyl-A en Methylthioureum)

VOORBEELD XIX

2-Ethylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

dihydrochloride

Smeltpunt 224 - 225°C

$C_9H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

20

Berekend: C 40,0 % H 6,34 %

Gevonden: C 40,0 % H 6,41 %

(uit 1-Methyl-A en ethylthioureum)

VOORBEELD XX

2-Butylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

dihydrochloride

25

Smeltpunt 221 - 222°C

$C_{11}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 44,3 % H 7,10 %

Gevonden: C 44,2 % H 7,14 %

(uit 1-Methyl-A en Butylthioureum)

30

VOORBEELD XXI

2-Allylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

dihydrochloride

Smeltpunt 203 - 207°C

$C_{10}H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 42,6 % H 6,07 %

Gevonden: C 42,6 % H 6,17 %

(uit 1-Methyl-A en Allylthiourem)

VOORBEELD XXII

5 2-Fenylamino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
dihydrochloride

Smeltpunt 223 - 224°C

$C_{13}H_{15}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 49,1 % H 5,38 %

Gevonden: C 49,4 % H 5,59 %

10 (uit 1-Methyl-A en fenylthiourem)

VOORBEELD XXIII

2-Butylamino-5-allyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 49 - 50°C

$C_{13}H_{21}N_3S$

Berekend: C 62,2 % H 8,30 %

15 Gevonden: C 61,7 % H 8,37 %

(uit 1-Allyl-A en Butylthiourem)

VOORBEELD XXIV

2-Ethylamino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-
pyridinedihydrochloride

20 Smeltpunt 225°C

$C_{16}H_{21}N_3S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

Berekend: C 48,5 % H 6,85 %

Gevonden: C 48,9 % H 6,95 %

(uit 1-Fenethyl-A en Ethylthiourem)

VOORBEELD XXV

25 2-Butylamino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-
pyridine

Smeltpunt 84 - 85°C

$C_{18}H_{25}N_3S$

Berekend: C 68,6 % H 7,95 %

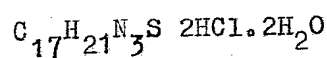
Gevonden: C 68,4 % H 7,76 %

30 (uit 1-Fenethyl-A en Butylthiourem)

VOORBEELD XXVI

2-Allylamino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-
pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 221°C



Berekend: C 50,1 % H 6,55 %

Gevonden: C 50,6 % H 6,32 %

(uit 1-Fenethyl-A en Allylthioureum)

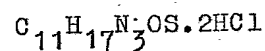
5

VOORBEELD XXVII

2-Morfolino-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

dihydrochloride

Smeltpunt 220 - 221°C



Berekend: C 49,7 % H 6,55 %

10

Gevonden: C 49,3 % H 6,51 %

(uit 1-Methyl-A en N-thiocarbamoyl-morfoline)

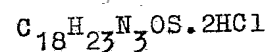
VOORBEELD XXVIII

2-Morfolino-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

dihydrochloride

15

Smeltpunt 217°C



Berekend: C 49,2 % H 6,60 %

Gebonden: C 48,4 % H 6,10 %

(uit 1-Fenethyl-A en N-Thiocarbamoyl-morfoline)

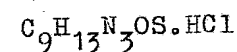
VOORBEELD XXIX

20

2-Aceetamido-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

hydrochloride

Smeltpunt 166 - 167°C



Berekend: C 38,0 % H 5,32 %

Gevonden: C 37,7 % H 5,69 %

25

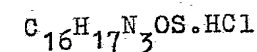
(uit 1-Methyl-A en Acetylthioureum)

VOORBEELD XXX

2-Benzamido-5-allyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-

hydrochloride

Smeltpunt 233°C



30

Berekend: C 57,2 % H 5,30 %

Gevonden: C 56,8 % H 5,50 %

(uit 1-Allyl-A en Benzoylthioureum)

VOORBEELD XXXI

2-p-Tolueensulfonamido-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/-5.4-c-/pyridinedihydrochloride

5 Smeltpunt 258 - 260°C $C_{14}H_{17}N_3O_2S_2 \cdot HCl$
Berekend: C 46,8 % H 5,04 %
Gevonden: C 46,5 % H 5,09 %
(uit 1-Methyl-A en p-Tolueensulfonylthiourem)

VOORBEELD XXXII

10 2-p-Aminobenzeensulfonamido-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-/pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 208 - 210°C $C_{13}H_{16}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$
Berekend: C 39,3 % H 4,56 %
Gevonden: C 40,1 % H 4,96 %
(uit 1-Methyl-A en p-Aminobenzeensulfonylthiourem)

15 VOORBEELD XXXIII

2-/3.4-Dimethoxybenzeensulfonamido/-5-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c-/pyridinehydrochloride

20 Smeltpunt 278 - 280°C $C_{15}H_{19}N_3O_4S_2 \cdot HCl$
Berekend: C 44,4 % H 4,95 %
Gevonden: C 43,7 % H 4,92 %
(uit 1-Methyl-A en (3,4-Dimethoxybenzeensulfonyl)-thiourem)

VOORBEELD XXXIV

2-p-Tolueensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/-5.4-c/-
pyridinehydrochloride

25 Smeltpunt 255 - 257°C $C_{15}H_{19}N_3O_2S_2 \cdot HCl$
Berekend: C 48,1 % H 5,38 %
Gevonden: C 47,6 % H 5,39 %
(uit 1-Ethyl-A en p-Tolueensulfonylthiourem)

VOORBEELD XXXV

30 2-p-Methoxybenzeensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c-/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 250°C $C_{15}H_{19}N_3O_3S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 46,2 % H 5,16 %

Gevonden: C 46,3 % H 5,40 %

(uit 1-Ethyl-A en p-Methoxybenzeensulfonylthiourem)

VOORBEELD XXXVI

5 2-[-2.4-Dibroombenzeensulfonamido]-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-[-5.4-c-]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 257 - 258°C

$C_{14}H_{15}BrN_2O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 32,5 % H 3,10 %

Gevonden: C 32,2 % H 3,18 %

10 (uit 1-Ethyl-A en (2,4-Dibroombenzoylsulfonyl)thiourem)

VOORBEELD XXXVII

2-[-2.4-Dichloorbenzeensulfonamido]-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-[-5.4-c-]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 262 - 263°C

$C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_2S_2 \cdot HCl$

15 Berekend: C 39,2 % H 3,76 %

Gevonden: C 39,1 % H 3,75 %

(uit 1-Ethyl-A en (2,4-Dichloorbenzeensulfonyl)-thiourem)

VOORBEELD XXXVIII

20 2-p-Tolueensulfonamido-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-[-5.4-c-]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 247 - 248°C

$C_{16}H_{21}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 49,5 % H 5,70 %

Gevonden: C 49,7 % H 5,76 %

(uit 1-Propyl-A en p-Tolueensulfonylthiourem)

VOORBEELD XXXIX

25 2-p-Chloorbenzeensulfonamido-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-[-5.4-c-]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 246 - 247°C

$C_{15}H_{18}ClN_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 44,2 % H 4,70 %

30 Gevonden: C 44,4 % H 4,90 %

(uit 1-Propyl-A en p-Chloorbenzeensulfonylthiourem)

VOORBEELD XL

2-/-2.4-Dichloorbenzeensulfonamido/-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c_/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 250 - 252°C

$C_{15}H_{17}Cl_2N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 40,7 % H 4,08 %

Gevonden: C 40,2 % H 4,28 %

(uit 1-Propyl-A en (2.4-Dichloorbenzeensulfonyl)-thioureum)

VOORBEELD XLI

p-Tolueensulfonamido-5-isopropyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c_/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 262 - 263°C

$C_{16}H_{21}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 49,5 % H 5,72 %

Gevonden: C 49,5 % H 5,84 %

(uit 1-Isopropyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLII

2-p-Tolueensulfonamido-5-butyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c_/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 230 - 232°C

$C_{17}H_{23}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 50,7 % H 6,02 %

Gevonden: C 50,8 % H 6,22 %

(uit 1-Butyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLIII

2-p-Methoxybenzeensulfonamido-5-butyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c_/pyridinehydrobromide

Smeltpunt 225 - 226°C

$C_{17}H_{23}N_3O_3S_2 \cdot HBr$

Berekend: C 44,2 % H 5,26 %

Gevonden: C 44,5 % H 5,44 %

(uit 1-Butyl-A en p-Methoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLIV

2-p-Tolueensulfonamido-5-isobutyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/-5.4-c_/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 242°C

$C_{17}H_{23}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 50,7 % H 6,02 %

Gevonden: C 50,8 % H 6,12 %

(uit 1-Isobutyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLV

5 2-p-Tolueensulfonamido-5-allyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 230 - 232°C

$C_{16}H_{19}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 49,7 % H 5,20 %

Gevonden: C 49,5 % H 5,23 %

10 (uit 1-Allyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLVI

2-p-Tolueensulfonamido-5-cyclohexyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
[5.4-c]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240°C

$C_{19}H_{25}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

15 Berekend: C 53,3 % H 6,12 %

Gevonden: C 53,0 % H 6,15 %

(uit 1-Cyclohexyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLVII

2-p-Tolueensulfonamido-5-fenyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridine

20 Smeltpunt 238 - 240°C

$C_{19}H_{19}N_3O_2S_2$

Berekend: C 59,1 % H 4,97 %

Gevonden: C 59,1 % H 4,84 %

(uit 1-Fenyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD XLVIII

2-p-Tolueensulfonamido-5-benzyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridinehydrochloride

25 Smeltpunt 260 - 264°C

$C_{20}H_{21}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 55,0 % H 5,08 %

30 Gevonden: C 54,8 % H 4,90 %

(uit 1-Benzyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD IL

2-p-Tolueensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/-5.4-c-/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 246 - 248°C

$C_{21}H_{23}N_3O_2S_2 \cdot HCl$

5 Berekend: C 56,0 % H 5,38 %

Gevonden: C 55,8 % H 5,29 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Tolueensulfonylthioureum)

VOORBEELD L

2-p-Methoxybenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c-/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240°C

$C_{21}H_{23}N_3O_3S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 54,0 % H 5,18 %

Gevonden: C 53,7 % H 5,45 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Methoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LI

2-o-Methoxybenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c-/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 242 - 244°C

$C_{21}H_{23}N_3O_3S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 54,0 % H 5,1 %

20 Gevonden: C 54,2 % H 5,26 %

(uit 1-Fenethyl-A en o-Methoxybenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LII

2-p-Chloorbenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c-/pyridinehydrochloride

25 Smeltpunt 240°C

$C_{20}H_{20}ClN_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 51,0 % H 4,49 %

Gevonden: C 51,1 % H 4,46 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Chloorbenzeensulfonylthioureum)

VOORBEELD LIII

2-/-2.4-Dichloorbenzeensulfonamido/-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/-5.4-c-/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 265°C

$C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 47,6 % H 4,0 %

Gevonden: C 47,9 % H 4,19 %

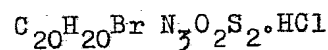
(uit 1-Fenethyl-A en (2.4-Dichloorbenzeensulfonyl) thiourem)

VOORBEELD LIV

5

2-p-Broombenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/5.4-c/ pyridinehydrochloride

Smeltpunt 235 - 236°C



Berekend: C 46,6 % H 4,12 %

Gevonden: C 46,6 % H 4,12 %

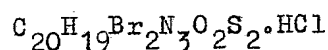
10

(uit 1-Fenethyl-A en p-Broombenzeensulfonylthiourem)

VOORBEELD LV

2-/2.4-Dibroombenzeensulfonamido/5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/5.4-c/ pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240°C



15

Berekend: C 40,5 % H 3,39 %

Gevonden: C 40,9 % H 3,52 %

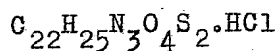
(uit 1-Fenethyl-A en (2.4-Dibroombenzeensulfonylthiourem)

VOORBEELD LVI

2-/3.4-Dimethoxybenzeensulfonamido/5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/5.4-c/ pyridinehydrochloride

20

Smeltpunt 248°C



Berekend: C 53,2 % H 5,28 %

Gevonden: C 53,0 % H 5,45 %

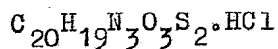
(uit 1-Fenethyl-A en (3.4-Dimethoxybenzeensulfonyl)-thiourem)

25

VOORBEELD LVII

2-p-Tolueensulfonamido-5-benzoyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/5.4-c/ pyridinehydrochloride

Smeltpunt 98 - 100°C



Berekend: C 53,5 % H 4,48 %

30

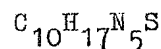
Gevonden: C 53,9 % H 4,76 %

(uit 1-Benzoyl-A en p-Tolueensulfonylthiourem)

VOORBEELD LVIII

2-Guanidino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 210 - 211°C



Berekend: C 50,2 % H 7,16 %

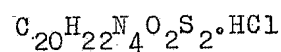
Gevonden: C 50,5 % H 7,18 %

5 (uit 1-Propyl-A en Thiocarbamoylguanidine)

VOORBEELD LIX

2-p-Aminobenzeensulfonamido-5-fenethyl-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
[5.4-c]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 224 - 226°C



10 Berekend: C 53,2 % H 5,14 %

Gevonden: C 53,4 % H 5,37 %

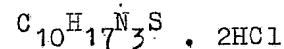
(uit 1-Fenethyl-A en p-Aminobenzeensulfonylthiourem)

VOORBEELD LX

2-Amino-5-ter.butyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
dihydrochloride

15

Smeltpunt 223 - 225°C



Berekend: C 42,3 % H 6,75 %

Gevonden: C 42,3 % H 6,95 %

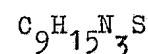
(uit 1 ter.Butyl-A en Thiourem)

20

VOORBEELD LXI

2-Amino-5-ethyl-7-methyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-
pyridine

Smeltpunt 98 - 100°C



Berekend: C 54,8 % H 7,67 %

25 Gevonden: C 54,5 % H 7,72 %

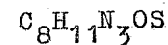
(uit 1-Ethyl-3-methyl-A en Thiourem)

VOORBEELD LXII

2-Amino-5-acetyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
hydrochloride

30

Smeltpunt 106°C



Berekend: C 41,10 % H 5,17 %

Gevonden: C 40,70 % H 5,38 %

(uit 1 Acetyl-A en Thiourem)

VOORBEELD LXIII

2-Amino-5-[2-fenoxyethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-

pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 228 - 229°C

$C_{14}H_{17}N_3SO \cdot 2HCl$

Berekend: C 48,2 % H 5,5 %

Gevonden: C 48,2 % H 5,4 %

(uit 1-[2-fenoxy-ethyl]-A en Thioureum)

VOORBEELD LXIV

2-Amino-5-[2-p-chloorfenyl-ethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-

[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 191 - 192°C

$C_{14}H_{16}ClN_3S$

Berekend: C 57,2 % H 5,5 %

Gevonden: C 57,4 % H 5,5 %

(uit 1-[2-p-Chloorfenyl-ethyl]-A en Thioureum)

VOORBEELD LXV

2-Amino-5-p-tolueensulfonyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-

pyridine

Smeltpunt 182 - 183°C

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$

Berekend: C 50,5 % H 4,90 %

Gevonden: C 50,5 % H 5,16 %

(uit 1-p-Tolueensulfonyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXVI

2-Amino-5-cyclopropylcarbonyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-

[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 163 - 165°C

$C_{10}H_{13}N_3OS$

Berekend: C 54,2 % H 5,82 %

Gevonden: C 54,3 % H 5,53 %

(uit 1-Cyclopropylcarbonyl-A en Thioureum)

VOORBEELD LXVII

2-Cyclopropylcarbamido-5-cyclopropylcarbonyl-4.5.6.7-tetrahydro-

thiazolo[5.4-c]pyridine

Smeltpunt 210°C

$C_{14}H_{17}N_3O_2S$

Berekend: C 57,6 % H 5,89 %

Gevonden: C 57,3 % H 6,10 %

(uit 2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine en
Cyclopropylcarbonzuurchloride)

5

VOORBEELD LXVIII

2-Acetaamido-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-

pyridinehydrochloride

Smeltpunt 305 - 306°C

$C_{11}H_{17}N_3OS \cdot HCl$

Berekend: C 48,0 % H 6,59 %

10

Gevonden: C 48,2 % H 6,62 %

(uit 2-Amino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine en
Acetaanhydride)

VOORBEELD LXIX

2-(p-Chloorbenzoylamido)-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-

[5.4-c]pyridinehydrochloride

15

Smeltpunt 275 - 277°C

$C_{16}H_{18}ClN_3OS \cdot HCl$

Berekend: C 51,60 % H 5,14 %

Gevonden: C 51,90 % H 5,31 %

(uit 2-Amino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine
en p-Chloorbenzoylchloride in Pyridine)

20

VOORBEELD LXX

2-Ethylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-

pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 220 - 221°C

$C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl$

25

Berekend: C 42,2 % H 6,72 %

Gevonden: C 41,65 % H 7,08 %

(uit 1-Propyl-A en N-Methylthiourem)

VOORBEELD LXXI

2-Ethylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-

pyridinedihydrochloride

30

Smeltpunt 228 - 229°C

$C_{11}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$

Berekend: C 44,3 % H 7,09 %

Gevonden: C 44,4 % H 6,95 %

(uit 1-Propyl-A en N-ethyl-thiourem)

6 6 1 0 3 2 4

VOORBEELD LXXII

2-Propylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-
pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 231 - 232°C $C_{12}H_{21}N_3S$
 5 Berekend: C 46,2 % H 7,52 %
 Gevonden: C 45,7 % H 7,30 %
 (uit 1-Propyl-A en N-Propyl-thioureum)

VOORBEELD LXXIII

2-Allylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-
pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 224, - 225°C $C_{12}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$
 10 Berekend: C 46,5 % H 8,81 %
 Gevonden: C 46,2 % H 8,79 %
 (uit 1-Propyl-A en N-Allyl-thioureum)

VOORBEELD LXXIV

2-Cyclohexylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-
pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 230 - 232°C $C_{15}H_{25}N_3S \cdot 2HCl$
 20 Berekend: C 51,2 % H 7,72 %
 Gevonden: C 51,1 % H 7,64 %
 (uit 1-Propyl-A en N-Cyclohexylthioureum)

VOORBEELD LXXV

2-Anilino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
dihydrochloride

Smeltpunt 224 - 226°C $C_{15}H_{19}N_3S \cdot 2HCl$
 25 Berekend: C 52,0 % H 6,1 %
 Gevonden: C 51,9 % H 6,0 %
 (uit 1-Propyl-A en N-fenyl-thioureum)

VOORBEELD LXXVI

2-[2-Fenylethylamino]-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 237 - 238°C $C_{17}H_{23}N_3S \cdot 2HCl$
 30

Berekend: C 54,6 % H 6,73 %

Gevonden: C 54,8 % H 6,95 %

(uit 1-Propyl-A en N-[2-fenylethyl]-thioureum)

VOORBEELD LXXVII

5 2-Morfolino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine-
dihydrochloride

Smeltpunt 227 - 233°C

$C_{13}H_{21}N_3OS \cdot 2HCl$

Berekend: C 45,9 % H 6,8 %

Gevonden: C 45,7 % H 6,8 %

10 (uit 1-Propyl-A en Thiocarbamylmorfoline)

VOORBEELD LXXVIII

2-p-Broombenzeensulfonamido-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]
pyridinehydrochloride

Smeltpunt 262°C

$C_{12}H_{12}BrN_3O_2S_2 \cdot HCl$

15 Berekend: C 35,0 % H 3,19 %

Gevonden: C 35,2 % H 3,25 %

(uit 1-Acetyl-A en N-[p-Broombenzeensulfonyl]-thioureum in Pyridine en Hydrolyse van het gevormde 2-(p-Broombenzeensulfonamido-5-acetyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]pyridine in zuur Medium)).

20 VOORBEELD LXXIX

2-p-Broombenzeensulfonamido-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridinehydrochloride

Smeltpunt 250°C

$C_{14}H_{16}BrN_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 38,45 % H 3,90 %

25 Gevonden: C 37,9 % H 4,07 %

(uit 1-Ethyl-A en N-[p-Broombenzeensulfonyl]-thioureum in Pyridine).

VOORBEELD LXXX

2-[p-Methylthio-benzeensulfonamido]-5-ethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
[5.4-c]pyridinehydrochloride

30 Smeltpunt 240 - 242°C

$C_{15}H_{19}N_3O_2S_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

Berekend: C 42,50 % H 5,23 %

Gevonden: C 42,90 % H 5,14 %

(uit 1-Ethyl-A en N-[p-Methylthio-benzeensulfonyl]-thioureum in

Pyridine)

VOORBEELD LXXXI

2-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido]-5-ethyl-4.5.6.7-tetra-
hydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

5 Smeltpunt 150 - 151°C $C_{15}H_{19}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

Berekend: C 41,4 % H 4,60 %

Gevonden: C 41,7 % H 4,75 %

(uit 1-Ethyl-A en N-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl]-thioureum in Pyridine)

10 VOORBEELD LXXXII

2-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido]-5-propyl-4.5.6.7-tetra-
hydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 197°C $C_{16}H_{21}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

Berekend: C 42,5 % H 4,91 %

15 15 Gevonden: C 42,7 % H 5,05 %

(uit 1-Propyl-A en N-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl]-thioureum in [-5.4-c]-Pyridine)

VOORBEELD LXXXIII

2-p-Broombenzeensulfonamido-5-cyclohexyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

20 Smeltpunt 252°C $C_{18}H_{22}BrN_3O_4S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 43,8 % H 4,68 %

Gevonden: C 43,9 % H 4,86 %

(uit 1-Cyclohexyl-A en N-[-p-Broombenzeensulfonyl]-thioureum in Pyridine)

25 VOORBEELD LXXXIV

2-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido]-5-cyclohexyl-4.5.6.7-
tetrahydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 248°C $C_{19}H_{25}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

Berekend: C 46,3 % H 5,32 %

30 30 Gevonden: C 45,9 % H 5,34 %

(uit 1-Cyclohexyl-A en N-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl]-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD LXXXV

2-/m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido/5-benzyl-4.5.6.7-tetra-
hydro-thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 244°C

$C_{20}H_{21}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

5 Berekend: C 48,0 % H 4,43 %

Gevonden: C 47,8 % H 4,48 %

(uit 1-Benzyl-A en N-/m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl/-thioureum)

VOORBEELD LXXXVI

2-/p-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido/5-fenethyl-4.5.6.7-
tetrahydro-thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 225°C

$C_{21}H_{23}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

Berekend: C 49,1 % H 4,70 %

Gevonden: C 49,0 % H 4,85 %

(uit 1-Fenethyl-A en p-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl-thioureum in
 15 Pyridine)

VOORBEELD LXXXVII

2-/m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido/5-fenethyl-4.5.6.7-
tetrahydro-thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 210 - 212°C

$C_{21}H_{23}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

20 Berekend: C 49,1 % H 4,71 %

Gevonden: C 48,7 % H 4,79 %

(uit 1-Fenethyl-A en m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl-thioureum in
 Pyridine)

VOORBEELD LXXXVIII

2-/p-Tolueensulfonamido/5-p-chloorfenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloridehydraat

Smeltpunt 230 - 231°C

$C_{21}H_{22}ClN_3O_4S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Berekend: C 50,2 % H 5,02 %

Gevonden: C 50,7 % H 4,94 %

30 (uit 1-p-Chloorfenyl-A en p-Tolueensulfonyl-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD LXXXIX

2-[-3.4-Dimethoxybenzeensulfonamido]-5-p-chloorfenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloridehydraat

Smeltpunt 233,5°C

$C_{22}H_{24}ClN_3O_4S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

5 Berekend: C 48,2 % H 4,96 %

Gevonden: C 48,0 % H 4,85 %

(uit 1-p-Chloorfenethyl-A en 3.4-Dimethoxybenzeensulfonylthiourem)

VOORBEELD XC

2-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido]-5-p-chloorfenethyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 251 - 252°C

$C_{21}H_{22}ClN_3O_4S_3 \cdot HCl$

Berekend: C 46,0 % H 4,22 %

Gevonden: C 46,2 % H 4,29 %

(uit 1-p-Chloorfenethyl-A en m-Methylsulfonyl-benzeensulfonylthiourem in Pyridine)

15

VOORBEELD XCI

2-[-p-Broombenzeensulfonamido]-5[-3.4-dimethoxy-fenethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 238 - 240°C

$C_{22}H_{24}BrN_3S_2O_4 \cdot HCl$

20 Berekend: C 45,8 % H 4,38 %

Gevonden: C 45,2 % H 4,52 %

(uit β[-3.4-Dimethoxyfenyl-ethyl]-A en p-Broombenzeensulfonylthiourem in Pyridine)

VOORBEELD XCII

2-[-p-Tolueensulfonamido]-5[-3.4-dimethoxy-fenethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 252°C

$C_{23}H_{27}N_3O_4S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 54,1 % H 5,53 %

Gevonden: C 53,7 % H 5,60 %

30 (uit β-3.4-Dimethoxy-fenyl-ethyl-A en p-Tolueensulfonylthiourem in Pyridine)

VOORBEELD XCIII

2-[-p-Tolueensulfonamido]-5-[-(α)-fenethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloridesemihydraat

Smeltpunt 238°C

$C_{21}H_{23}N_3O_2S_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

5

Berekend: C 54,9 % H 5,49 %

Gevonden: C 54,9 % H 5,49 %

(uit α-Fenylethyl-A u. p-Tolueensulfonyl-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCIV

2-[-p-Broombenzeensulfonamido]-5-[-(α)-Fenethyl]-4.5.6.7-tetra-
hydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

10

Smeltpunt 238°C

$C_{20}H_{20}BrN_3O_2S_2 \cdot HCl$

Berekend: C 46,7 % H 4,10 %

Gevonden: C 46,4 % H 4,17 %

(uit α-Fenethyl-A en p-Broombenzeensulfonyl-thioureum in Pyridine)

15

VOORBEELD XCV

2-[-m-Methylsulfonyl-benzeensulfonamido]-5-[-(α)-fenyl-ethyl]-
4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloride

Smeltpunt 236 - 237°C

$C_{21}H_{23}N_3O_4S_3 \cdot HCl$

Berekend: C 49,1 % H 4,71 %

20

Gevonden: C 49,2 % H 4,78 %

(uit 1-(α)-Fenyl-ethyl-A en m-Methylsulfonyl-benzeensulfonyl-thioureum in Pyridine)

VOORBEELD XCVI

2-[-p-Methoxybenzeensulfonamido]-5-[-(α)-fenethyl]-4.5.6.7-
tetrahydro-thiazolo[-5.4-c]-pyridinehydrochloridesemihydraat

25

Smeltpunt 230°C

$C_{21}H_{23}N_3O_3S_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

Berekend: C 53,0 % H 5,31 %

Gevonden: C 52,9 % H 5,35 %

(uit α-fenyl-ethyl-A en p-Methoxybenzeensulfonyl-thioureum in Pyridine)

30

VOORBEELD XCVII

2-Tetramethyleenimino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[-5.4-c]-pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 225°C

$C_{13}H_{21}N_3S \cdot 2 HCl$

Berekend: C 48,1 % H 7,15 %

Gevonden: C 48,1 % H 7,17 %

(uit n-Propyl-A en N.N-Tetramethyleenthioureum)

5

VOORBEELD XCVIII

2-Hexamethyleenimino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/5.4-c/pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 208°C

$C_{15}H_{25}N_3S \cdot 2 HCl$

Berekend: C 51,2 % H 7,73 %

10

Gevonden: C 51,3 % H 7,82 %

(uit n-Propyl-A en N.N-Hexamethyleeniminothiourea)

VOORBEELD IC

2/N-Methylpiperazino/5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/5.4-c/pyridinetrihydrochloride

15

Smeltpunt 224°C

$C_{14}H_{24}N_4S \cdot 3 HCl$

Berekend: C 43,1 % H 6,98 %

Gevonden: C 42,7 % H 7,35 %

(uit n-Propyl-A en N₄-Thiocarbamoyl-N₁-methyl-piperazine)

VOORBEELD C

20

2-Diethylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo/5.4-c/
pyridinedihydrochloride

Smeltpunt 188 - 190°C

$C_{13}H_{23}N_3S \cdot 2 HCl$

Berekend: C 47,9 % H 7,73 %

Gevonden: C 47,5 % H 8,06 %

25

(uit n-Propyl-A en N.N-Diethylthiourea)

VOORBEELD CI

2/N-methyl-cyclohexylamino/5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo/5.4-c/pyridinehydrochloride

Smeltpunt 224°C

$C_{16}H_{27}N_3S \cdot HCl$

30

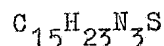
Berekend: C 58,1 % H 8,55 %

Gevonden: C 57,7 % H 8,41 %

(uit n-Propyl-A en N-Cyclohexyl-N-methyl-thiourea)

VOORBEELD CII2-Diallylamino-5-propyl-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-pyridine

Smeltpunt 20°C



5 Berekend: C 64,9 % H 8,35 %

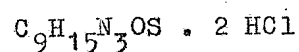
Gevonden: C 64,4 % H 8,46 %

(uit n-Propyl-A en N,N-Diallylthiourem)

VOORBEELD CIII2-Amino-5-[2-Methoxy-ethyl]-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo[5.4-c]-pyridinedihydrochloride

10

Smeltpunt 205°C



Berekend: C 37,8 % H 5,98 %

Gevonden: C 37,7 % H 6,14 %

(uit [2-Methoxy-ethyl]-A en Thiourem)

15

Therapeutische toepassingsvoorbeeldenvan 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]-pyridinedihydro-chloride

Gemiddelde enkele dosis voor volwassenen 5 mg, voor kinderen 1 mg

Gemiddelde dosis per dag voor volwassenen 15 - 60 mg.

20 A) Toedieningsvormen voor volwassenen1) Dragées met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]-pyridinedihydrochlorideSamenstelling

1 dragéekern bevat

25

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo
[5.4-c]-pyridinedihydrochloride

5,0 mg

Melksuiker

33,5 mg

Maiszetmeel

10,0 mg

Gelatine

1,0 mg

30

Magnesiumstearaat

0,5 mg

50,0 mgBereidingswijze

Het mengsel van de werkzame stof met melksuiker en maiszetmeel

6 6 1 0 3 2 4

wordt met een 10 %'s oplossing van gelatine in water door een zeef met mazen van 1 mm verkorrelt, bij 40°C gedroogd en nogmaals door deze zeef gewreven. Het aldus verkregen korrelvormige produkt wordt met magnesiumstearaat gemengd en tot dragéekernen geperst.

De bereiding moet in verduisterde ruimten worden uitgevoerd.

Kerngewicht

50 mg

Stempel:

5 mm, gewelfd

De aldus verkregen dragéekernen worden op bekende wijze van een bekleding voorzien, die in wezen in suiker en talk bestaat. De gereede dragees worden met behulp van bijenwas gepolijst.

Drageégewicht:

100 mg

2) Druppels met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride per 1 ml

Samenstelling

100 ml Druppeloplossing bevatten:

p-Oxybenzoëzuurmethylester

0,035 g

p-Oxybenzoëzuurpropylester

0,015 g

Anijsolie

0,05 g

Menthol

0,06 g

Ethanol zuiver

10,0 g

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridinedihydrochloride

0,5 g

Citroenzuur

0,7 g

Natriumfosfaat sec. . 2 H₂O

0,3 g

Natriumcyclamaat

1,0 g

Glycerol

15,0 g

Gedest. water

ad 100,0 ml

Bereidingswijze

De p-oxybenzoëzuurester, anijsolie en menthol worden in ethanol opgelost (oplossing A).

De bufferstoffen, de werkzame stof en natriumcyclamaat worden in gedestilleerd water opgelost en glycerol wordt toegevoegd (oplossing B).

Oplossing A wordt in oplossing B geroerd en het mengsel met gedestilleerd water tot het aangegeven volume aangevuld. De gereede drup-

peloplossing wordt door een filter gefiltreerd. De bereiding en het in flessen doen van de druppeloplossing moet plaats vinden onder afscherming van lucht en onder een schutgas. 1 ml druppeloplossing bevat 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride.

3) Zetpillen met 10 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Een zetpil bevat:

2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	10,0 mg
Pilmasa (bijvoorbeeld Witepsol W 45)	1690,0 mg

1700,0 mg

Bereidingswijze

De fijnverpoederde stof wordt met behulp van een dompelhomogenisator in de gesmolten en op 40°C gekoelde zetpilmasa geroerd.

De massa wordt bij 35°C in enigszins voorgekoelde vormen uitgegoten.

Pilgewicht: 1,7 g

4) Ampullen met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Een ampul bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	5,0 mg
Citroenzuur	7,0 mg
Natriumfosfaat sec. . 2H ₂ O	3,0 mg
Natriumpyrosulfiet	1,0 mg
Gedest. water	ad 1,0 ml

Bereidingswijze

In uitgekookt en onder begassen met CO₂ gas afgekoeld water worden de bufferstoffen, de werkzame stof en het natriumpyrosulfiet na elkaar opgelost. Men vult tot het aangegeven volume aan met gedestilleerd water en filtreert tot de oplossing vrij is van pyrogeen.

Vullen: in bruine ampullen onder schutgas

Sterilisatie: 20 minuten bij 120°C.

De bereiding en het in ampullen brengen van de oplossing moeten

in verduisterde ruimten worden uitgevoerd.

B) Toedieningsvormen voor kinderen

1) Dragées met 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]-

pyridinedihydrochloride

Een dragéekern bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo [5.4-c]-pyridinedihydrochloride	1,0 mg
Melksuiker	35,5 mg
Maiszetmeel	12,0 mg
Gelatine	1,0 mg
Magnesiumstearaat	0,5 mg
	<hr/> 50,0 mg

Bereidingswijze

Analoog aan punt A/1

Kerngewicht:	50 mg
Stempel:	5 mm, gewelfd
Dragéegewicht:	100 mg

2) Siroop met 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]-

pyridinedihydrochloride per 5 ml

Samenstelling:

100 ml bevatten:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [5.4-c]-pyridinedihydrochloride	0,02 g
Suiker	70,0 g
Citroenzuur	0,7 g
Natriumfosfaat sec. . 2H ₂ O	0,3 g
p-Oxybenzoëzuurmethylester	0,07 g
p-Oxybenzoëzuurpropylester	0,03 g
Levensmiddelrood	0,007g
Levensmiddelgeel	0,023g
Frambozenaroma nat.	0,6 g
Ethanol zuiver	2,0 g
Gedest. water	ad 100,0 ml

Bereidingswijze

Gedestilleerd water wordt op 80°C verwarmd en daarin worden achter elkaar de p-oxybenzoëzuurester, de bufferstoffen, de werkzame stof, de kleurstoffen en suiker opgelost. Men voegt het frambozenaroma en ethanol toe en vult aan tot het aangegeven volume. De bereiding en het in flessen doen van deze siropen moeten worden uitgevoerd onder bescherming tegen licht en onder schutgas.

5 ml siroopoplossing bevatten 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
/5.4-c/ pyridinedihydrochloride.

3) Zetpillen met 2 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo/5.4-c/-
pyridinedihydrochloride

Een zetpil bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
/5.4-c/ pyridinedihydrochloride 2,0 mg

Staafjesmassa (bijvoorbeeld Witepsol W 45) 98,0 mg

100,0 mg

Bereidingswijze

Analoog aan punt A/3

Pilgewicht: 1,0 g

0) Toedieningsvormen voor zuigelingen

1) Siroop met 0,5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo/5.4-c/-
pyridinedihydrochloride per 5 ml

Samenstelling:

100 ml siroop bevatten:

	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [-5.4-c-]pyridinedihydrochloride	0,01 g
	Suiker	70,0 g
	Citroenzuur	0,7 g
5	Natriumfosfaat sec. .2H ₂ O	0,3 g
	p-Oxybenzoëzuurmethylester	0,07 g
	p-Oxybenzoëzuurpropylester	0,03 g
	Levensmiddelrood	0,007g
	Levensmiddelgeel	0,023g
10	Frambozenaroma nat.	0,6 g
	Ethanol zuiver	2,0 g
	Gedest. water	ad 100,0 ml
	<u>Bereidingswijze</u>	
	Analoog aan punt B/2	
15	<u>5 ml siroop bevatten 0,5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- [-5.4-c-]pyridinedihydrochloride</u>	
	<u>2) Zetpillen met 1 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[-5.4-c-] pyridinedihydrochloride</u>	
	Een zetpil bevat:	
20	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [-5.4-c-]pyridinedihydrochloride	1,0 mg
	Staafjesmassa (bijvoorbeeld Witepsol W 45)	999,0 mg
		1000,0 mg
25	<u>Bereidingswijze</u>	
	Analoog aan punt A/3	
	Pilgewicht:	1,0 g
	<u>D) Combinatiepreparaten</u>	
30	<u>1) Zetpillen met 10 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- [-5.4-c-]pyridinedihydrochloride en 200 mg butazolidine</u>	
	1 Pil bevat:	
	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [-5.4-c-]pyridinedihydrochloride	10,0 mg
	Butazolidine	200,0 mg
35	Pilmassa (bijvoorbeeld Witepsol W 45)	1510,0 mg
		1720,0 mg

Bereidingswijze:

Analoog aan punt A/3

Pilgewicht: 1,72 g.

2) Siroop met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride, 40 g 1-(p-chloorfenyl)-2.3-dimethyl-4-dimethylaminobutanol-(2)-hydrochloride en 5 mg codeinefosfaat per 10 ml

Samenstelling:

100 ml siroop bevatten:

10	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	0,05 g
	1-(p-Chloorfenyl)-2.3-dimethyl-4- dimethylaminobutanol-(2)-hydrochloride	0,4 g
	Codeïnefosfaat	0,05 g
15	Suiker	65,0 g
	Citroenzuur	0,7 g
	Natriumfosfaat sec. . 2H ₂ O	0,3 g
	Natriumbenzoaat	0,2 g
	Ammoniumchloride	0,7 g
20	Levensmiddelrood	0,007g
	Levensmiddelgeel	0,023g
	Frambozenaroma nat.	0,6 g
	Ethanol zuiver	2,0 g
	Gedest. water	ad 100,0 ml

Bereidingswijze:

40 ml water worden op 80°C verwarmd en daarin wordt de suiker opgelost. De siroop wordt afgekoeld en gefiltreerd. In het overige water worden achter elkaar de bufferstoffen, natriumbenzoaat, ammoniumchloride en kleurstoffen en de werkzame stoffen opgelost en met de suikersiroop gemengd. Vervolgens voegt men frambozenaroma alsmede ethanol toe en men filtreert de siroop door een filter. De bereiding en het in flessen doen van de siroop moeten onder afscherming van licht en onder een schutgas plaatsvinden.

10 ml siroop bevatten 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
[5.4-c]pyridinedihydrochloride, 40 mg 1-(p-chloorfenyl)-2.3-dimethyl-

4-dimethyl-aminobutanol-(2)-hydrochloride en 5 mg codeïnefosfaat.

- 3) Dragées met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
[5.4-c]pyridinedihydrochloride, 25 mg 2.6-bis(diethanol-
amino)-4.8-dipiperidino-pyrido[5.4-c]pyrimidine en
0,25 mg digoxine

5

1 Dragéekern bevat:

	2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	5,0 mg
	2.6-bis(diethanolamino)-4.8-dipiperidi- nopyrido[5.4-c]pyridine	25,0 mg
10	Digoxine	0,25 mg
	Meksuiker	61,75 mg
	Aardappelzetmeel	25,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
15	Magnesiumstearaat	1,0 mg
		<hr/> 120,0 mg

Bereidingswijze

Het intensieve mengsel van de werkzame stoffen met melksuiker en aardappelzetmeel wordt met een oplossing van 10 % van het polyvinylpyrrolidon in ethanol verkorreld door een zeef met mazen van 1,5 mm, bij 40°C gedroogd en nog eens door een zeef gewreven met mazen van 1 mm. Het aldus verkregen verkorrelde produkt wordt met magnesiumstearaat gemengd en tot dragéekernen geperst.

Kerngewicht: 120 mg
Stempel: 7 mm, gewelfd
De aldus verkregen dragéekernen worden op bekende wijze voorzien van een bekleding, die hoofdzakelijk uit suiker en talk bestaat. De gereede dragées worden met behulp van bijenwas gepolijst.

Dragéegewicht: 200 mg

- 30 4) Gelatine steekcapsules met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydro-
thiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride en 10 mg codeïnefos-
faat

Een capsule bevat:

6 6 1 0 3 2 4

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	5,0 mg
Codinefosfaat	10,0 mg
Wijnsteenzuur	1,0 mg
Maiszetmeel	84,0 mg
	<hr/>
	100,0 mg

Bereidingswijze:

De stoffen worden intensief gemeng en in ondoorschijnende capsules van de juiste grootte gebracht.

Capsulevulling: 100 mg

5) Ampullen met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride en 100 mg dolantine

Een ampul bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	5,0 mg
Dolantine	100,0 mg
Citroenzuur	10,5 mg
Natriumfosfaat sec. . 2H ₂ O	4,5 mg
Natriumpyrosulfiet	1,0 mg
Gedest. water	ad 2,0 ml

Bereidingswijze:

Analoog aan punt A/4

Vulling: in bruine ampullen onder schutgas

Sterilisatie: 20 minuten bij 120°C

6) Dépotdragées met 15 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo-
[5.4-c]pyridinedihydrochloride

Samenstelling:

Een dragéekern bevat:

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo- [5.4-c]pyridinedihydrochloride	10,0 mg
Carboxymethylcellulose	35,0 mg
Polyvinylacetaat	4,8 mg
Magnesiumstearaat	0,2 mg
	<hr/>
	50,0 mg

2-Amino-4.5.6.7-tetrahydro-thiazolo-
[5.4-c]pyridinedihydrochloride in
de bekleding van de dragée 5,0 mg

Bereidingswijze:

De werkzame/stof en carboxymethylcellulose worden gemengd en met een oplossing van 25 % polyvinylacetaat in aceton door een zeef met mazen van 1 mm verkorreld. Het bij 40°C gedroogde verkorrelde produkt wordt nogmaals door deze zeef gezeefd en met magnesiumstearaat gemengd. Het mengsel wordt tot dragéekernen geperst.

Kerngewicht: 50 mg

Stempel: 5 mm, gewelfd

De aldus bereide dragéekernen worden op bekende wijze van een bekleding voorzien, die in wezen uit suiker en talk bestaat.

Aan het begin van deze bewerking wordt zoveel 66 %'s poeder van de werkzame stof met talk op de in de ketel roterende, vochtige dragéekernen gebracht als overeenkomt met 5 mg 2-amino-4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridinedihydrochloride per dragée. De dragées worden met behulp van bijenwas gepolijst.

Dragéegewicht: 100 mg

CONCLUSIES

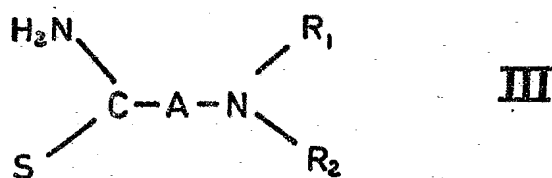
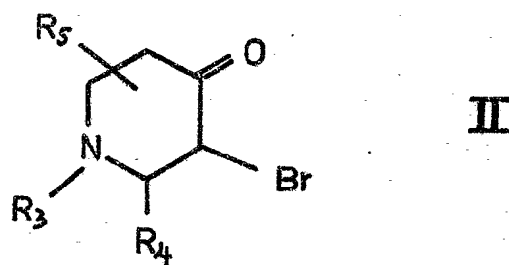
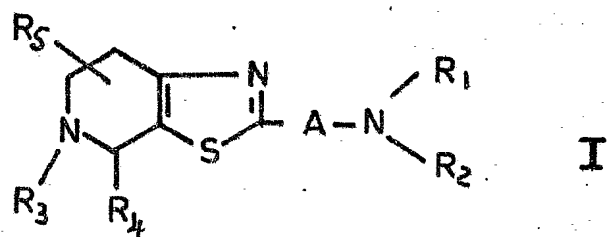
1. Werkwijze ter bereiding van een nieuw 4.5.6.7-tetrahydrothiazolo[5.4-c]pyridine van de algemene formule I, waarin R₁ een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 9 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen, een aralkylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acylrest van een alifatisch of aromatisch carbonzuur of sulfonzuur, een carbamoylrest of een amidinorest voorstelt, R₂ een waterstofatoom, een alkylrest met 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen

gesubstitueerde alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkyl-
 rest of tezamen met het stikstofatoom en R_1 een heterocyclische ring
 voorstelt, die eventueel kan zijn onderbroken door een verder hetero-
 atoom, en/of door een hydroxylgroep, een lager-alkyl- of fenylgroep
 kan zijn gesubstitueerd, R_3 een waterstofatoom, een alkylrest met
 1 - 6 koolstofatomen, een eventueel met halogeen gesubstitueerde
 alkenylrest met 2 - 6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3 - 8
 koolstofatomen, een arylrest met 6 - 10 koolstofatomen of een aral-
 kylrest met 7 - 9 koolstofatomen, een acylrest van een alifatisch
 of aromatisch carbonzuur of sulfonzuur, een carbamoyl-, thiocarbamoyl-
 of amidinorest voorstelt, waarbij de bij de definitie van de resten
 R_1 - R_3 genoemde alkylresten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn door
 een hydroxyl-, alkoxy- of cycloalkylgroep, een carboxyl-, carbalkoxy-
 of aminocarbonylgroep en de aromatische ringen eventueel kunnen zijn
 gesubstitueerd door halogeenatomen, hydroxyl-, alkyl-, alkoxy-,
 alkylthio-, alkylsulfonyl-, alkyleendioxy-, amino-, alkylamino-,
 acylamino- of aminosulfonylgroepen, R_4 en R_5 die al of niet hetzelfde
 kunnen zijn waterstofatomen, lager-alkyl-, aryl- of aralkylresten
 voorstellen en A een koolstof-stikstofverbinding of een tweewaardige
 alifatische koolwaterstofrest met 1 - 3 koolstofatomen voorstelt en
 van de zouten daarvan met fysiologisch verenigbare anorganische of
 organische zuren, met het kenmerk, dat men een halogeenwaterstofzuur
 zout van een 3-broompiperidon-(4) van de formule II, waarin R_3 - R_5
 de hierboven aangegeven betekenis hebben omzet met een thioureum of
 een thioamide van de formule III, waarin A, R_1 en R_2 de hierboven
 aangegeven betekenis hebben, met voordeel in een oplosmiddel bij tem-
 peraturen tussen kamertemperatuur en het kookpunt van het gebruikte
 oplosmiddel, eventueel bij aanwezigheid van een zuurbindend middel
 en, ingeval een verbinding wordt verkregen, waarin R_3 een van de
 genoemde acylresten van een alifatisch of aromatisch carbonzuur voor-
 stelt en R_1 een andere betekenis heeft als die van een acylrest van
 een alifatisch of aromatisch carbonzuur deze eventueel door hydrolyse
 op gebruikelijke wijze omzet in een verbinding, waarin R_3 waterstof
 voorstelt en/of ingeval een verbinding wordt verkregen, waarin R_3
 waterstof voorstelt, deze eventueel op gebruikelijke wijze omzet in

een verbinding, waarin R_3 de andere hierboven aangegeven betekenissen met uitzondering van een arylrest bezit en/of de verkregen verbinding, eventueel op gebruikelijke wijze met een fysiologisch verenigbaar anorganisch of organisch zuur in een zout omzet.

- 5 2. Gedoseerd farmaceutisch preparaat met analgetische, antihoest, kalmerende, antipyretische en antiflogistische werking verkregen door op in de farmacie gebruikelijke wijze één of meer van de volgens conclusie 1 verkregen verbindingen in een voor genoemde therapeutische werking geschikte vorm te brengen.

- 10 3. Werkwijzen in hoofdzaak zoals beschreven in de beschrijving en de voorbeelden.



6 6 1 0 3 2 4

Dr. Karl Thomae
Gesellschaft mit beschränkter Haftung